

# Vitamin D a prostaty

L. Stárka, B. Kalvachová, M. Bičíková  
Endokrinologický ústav, Praha

## Souhrn

Vitamin D je znám jako jeden ze zásadních faktorů kalciofosfátového metabolismu. Přeměnou 25-hydroxylací v játrech a 1 $\alpha$ -hydroxylací v ledvinách se kalciferol stává skutečným aktivním hormonem, kalcitriolem, který se váže na transportní bílkoviny a receptory pro vitamin D a ovlivňuje pak genovou transkripcí a řídí nejen kostní hospodářství, ale i další fyziologické funkce. Vitamin D může modifikovat imunitní systém, buněčnou proliferaci, diferenciaci a apoptózu a působit v mnoha orgánových funkcích. Asociace nedostatečného zásobení vitaminu D s výskytem benigní hyperplasie nebo karcinomu prostaty vedla ke klinickým studiím na pacientech s těmito onemocněními prostaty, které by měly prokázat, že suplementace vitaminem D je výrazným benefitem pro pacienta. Přes některé úspěchy takové léčby se antiproliferační a prodiferenciační účinky hormonů ze skupiny D vitaminu neukázaly být tak výrazné jako při pokusech *in vitro* nebo na zvířatech. Některé práce dokonce zjišťují pozitivní korelací rizika karcinomu prostaty a hladiny vitaminu D. Příznivější je situace u benigní hyperplasie prostaty. Suplementace vitaminem D je však nezbytnou součástí androgen-deprivační terapie karcinomu prostaty.

**Klíčová slova:** vitamin D – kalcidiol – kalcitriol – BHP – karcinom prostaty

## Summary

Recently, there is accumulated knowledge that vitamin D may modify immune function, cell proliferation, differentiation and apoptosis and act in many other functions of body organs. Vitamin D deficiency has been associated with numerous health outcomes, including benign prostate hyperplasia and prostate carcinoma. Clinical studies with patients treated for these diseases with addition of vitamin D or its analogues should show the benefits of vitamin D supplementation. In spite of some success of vitamin D supplementation the results of studies on men with prostatic diseases were less promising than in experiments *in vitro* or on animals. Several studies even found a positive correlation of prostate carcinoma risk and vitamin D levels. More favourable is the role of vitamin D in benign prostatic hyperplasia.

Notwithstanding, in androgen-deprivation therapy of prostate carcinoma vitamin D supplementation appears to be a regular part of the treatment.

**Key words:** Vitamin D – calcidiol – calcitriol – BPH – prostatic carcinoma

## Úvod

Vitaminy D ( $D_3$  – cholekalciferol, resp.  $D_2$  – ergokalciferol) nemají navzdory svému názvu charakter vitaminů, ale jsou prekurzory látek, které jsou již typickými hormony. Cesta k těmto hormonům vede buď přes příjem potravou nebo z cholesterolupřes 7-dehydrosterol, z kterého po ozáření v kůži vznikají kalciferoly. 25-hydroxylací převážně v játrech vzniká 25-hydroxy-kalciferol ( $25[OH]D$ , kalcidiol) a konečně hydroxylací v poloze 1 v ledvinách 1,25-(OH) $_2$ D, kalcitriol, který je vlastním hormonem. Jeho působení je umožněno vazbou na transportní proteiny a vazbou na specifické VD-receptory, podobně jak je tomu i u jiných hormonů. Regulační funkce vitaminu D na kalciofosfátový metabolismus a na stav kostí je znám dlouho; o vyjasnění struktury vitaminu D jako sekosteroidu se zasloužil v 20. a 30. letech minulého století Windaus, který byl za tuto práci oceněn Nobelovou cenou za chemii 1928. Po téměř sto letech od této objevů je v novém tisíciletí zájem o tento důležitý faktor lidského zdraví výrazně oživen. Poznání, že vitamin D má významné postavení také v mimokostním metabolismu a že hraje důležitou roli v některých civilizačních onemocněních spolu s trendem poklesu hladin vitaminu D v populaci rozvinutých zemí naznačuje, že nedostatečnost v zásobení vitaminem D může ohrožovat velké populační skupiny<sup>1</sup>. Od objevu vitaminu D a zjištění úlohy ultrafialového světla při léčbě křivice uplyne zakrátko celé století. Poznatky o biochemii vitaminu D a jeho úloze pro kalciofosfátové hospodářství založeném na jeho regulační úloze při intestinální absorpci kalcia, magnesia a fosforu a úloze pro správné složení kostí je dnes běžnou učebnicovou náplní a podkladem pro denní praxi v ospevněnosti. 21. století je však svědkem rostoucího zájmu o mimokostní účinky vitaminu D a jeho hormonálních metabolitů<sup>2</sup>.

Řada publikací na toto téma se objevilo i v domácí literatuře<sup>3-6</sup>.

Tento zájem o vitamin D odstartovaly epidemiologické studie, které potvrdily zvýšený výskyt autoimunních, neuromuskulárních, neuropsychiatrických a onkologických onemocnění v populaci souběžně s narůstající vzdáleností na sever od rovníku. Solární hypotéza o souvislosti UV ozáření, vitaminu D a výskytu rakoviny a dalších onemocnění byla poprvé navržena v r. 1980 a byla založena na geografické a ekologické studii. Dostupnost slunečního UV záření, které se zmenšuje s přibýváním stupňů zeměpisné šířky, má vliv na výskyt roztroušené sklerózy, schizofrenie, cukrovky 1. typu a rakoviny prsu, tlustého střeva a dalších onkologických onemocnění. Např. nejvyšší prevalence karcinomu prostaty je ve skandinávských zemích, kde v zimě a na jaře je zaznamenáván u mužů silný pokles metabolitu vitaminu D, kalcidiolu. U pacientů s karcinomem prostaty po prostatektomii, u kterých se opět zvyšovala hladina PSA, po několikaměsíčním podávání cholekalciferolu v dávce 2000 IU se PSA stabilizoval a nebyly deklarovány žádné nežádoucí vedlejší účinky<sup>7</sup>. Souvislost potvrzuje i zvýšená prevalence uvedených onemocnění u druhé generace imigrantů z Afriky a karibské oblasti, také u obyvatel měst ve srovnání s venkovskou populací. Fotoimunologické výzkumy přispěly k poznání biotransformace vitaminu D a následně k ověření neskeletálního působení jeho metabolitů.

### Vitamin D a karcinom prostaty

Přesvědčivé doklady, získané v pokusech *in vitro* i na preklinických pokusech na zvířecích modelech, dokazují, že vitamin D zasahuje do diferenciace, proliferace a apoptózy nádorových buněk<sup>8</sup>. Otevřenou otázkou zůstává, zda vitamin D má preventivní protinádorový účinek nebo zda zpomaluje progresi buněčného bujení. Epidemiologické studie a studie na pacientech s karcinomem prostaty ukazují na inverzní vztah mezi těmito daty a hladinami kalcidiolu. U pacientů s karcinomem prostaty je hypovitaminóza D nepříznivým prognostickým faktorem<sup>9</sup>. Všechny studie však nejsou ve svých nálezech zcela jednotné, benefit vitaminu D pro pacienty s karcinomem prostaty nebo kůže bylo stěží možno jednoznačně prokázat. Některé práce<sup>10</sup> zpochybňují i nález rozdílných hladin kalcidiolu u pacientů s karcinomem prostaty a kontrolami. U lidí je tedy situace odlišná od pokusných zvířat, kde anti-onkogenní působení vitaminu D nebo jeho aktivních metabolitů či nekalcemizujících analog bylo zjištováno zcela konsistentně<sup>11</sup>. Velká studie na více než 1500 osobách<sup>12</sup> ukázala, že nejenže je zřejmě anti-onkogenní působení

vitaminu D u lidského karcinomu prostaty omezené, ale že naopak u pacientů s karcinomem a vysokými hodnotami kolujícího kalcidiolu jsou častější agresivnější formy neoplasie.

Pokusů vysvětlit asociaci mezi hladinami vitaminu D v krvi a karcinomem prostaty se objevila celá řada, ale žádná z těchto studií neměla jednoznačné a přesvědčivé výsledky<sup>13</sup>. S ohledem na zjištění, že vitamin D snižuje riziko onkologických onemocnění různých orgánů, zejména pak karcinomu tlustého střeva a močového měchýře, některé dílčí výsledky, většinou ze studií na malém počtu osob, přinášely optimistický pohled na roli vitaminu D na snížení rizika karcinomu i u prostaty. Novější práce však spíš naznačují opak. Nejenže snížení rizika nepotvrzují, ale vychází z nich závěr, že naopak při vyšších hladinách vitaminu D se riziko karcinomu prostaty nepatrně zvyšuje<sup>13</sup>. V této meta-analýze<sup>13</sup> zahrnující kolem 2 tisíc pacientů s karcinomem prostaty a 3 tisíc kontrol, byla vyšší koncentrace 25[OH]D signifikantně pozitivně korelována se zvýšeným rizikem karcinomu prostaty (RR = 1,15, 95% CI 1,06-1,24). Při sledování koncentrační závislosti sumární relativní riziko RR vyvolané 10 ng/ml inkrementem v koncentraci hladiny 25[OH]D bylo 1,04 (95% CI 1,02-1,06). Z dvaceti studií na toto téma čtyři vykazovaly snížení rizika, u pěti riziko na hladině kalcidiolu nezáleželo a zbylých 11 studií poukázalo na zvýšení rizika karcinomu prostaty<sup>13</sup>. I nejnovější analýzy a studie docházejí k přesvědčení, že vitamin D žádnou ochranu před vznikem karcinomu prostaty nepředstavuje<sup>14,15</sup>. Konečné slovo však budou muset vyslovit budoucí studie, které budou brát ohled na optimální dávku vitaminu D, na polymorfismus receptorů vitaminu D<sup>16,17</sup>, metabolický stav organismu i na další mikronutrienty<sup>18</sup> a celkovou životosprávu testovaných osob.

### Vitamin D při androgen-deprivační terapii karcinomu prostaty

Androgen-deprivační terapie patří mezi běžně užívané léčby karcinomu prostaty. Kromě benefitu pro pacienta přináší s sebou také zvýšené riziko osteoporotických fraktur, diabetu 2. typu a asi také kardiovaskulárních komplikací. Zůstává-li nedořešenou otázkou ochranný vliv vitaminu D na karcinom prostaty, jeho preventivní a léčebná úloha při snížení nebezpečí osteopenie a osteoporózy při antiandrogenní léčbě karcinomu prostaty (chemické kastrace) je nezpochybnitelnou součástí léčebného plánu. Podobně jako při antihormonální léčbě karcinomu prsu u žen je nutno zabezpečit vhodné prostředí pro kostní metabolismus podáním vhodné dávky vitaminu D a kalcia<sup>19</sup>.

Růst karcinomu prostaty je zpočátku závislý na androgenech, a proto volbou léčby je androgenní deprivace, ať již podáním agonistů nebo antagonistů gonadoliberinu nebo antiandrogenů. Androgen-deprivační terapie mívá výborné výsledky u většiny pacientů, ale časem se zpravidla rozvíjí kastační rezistence. Při deprivační léčbě klesá v průměru během dvou týdnů až měsíce testosterone na méně než 5–20 % původní hladiny. To má rychlý dopad na kostní metabolismus s úbytkem kostní hmoty (5–10 %) během prvního roku terapie a v dalších letech pokračuje. Nadto jsou muži s metastatickým karcinomem prostaty léčeným chemoterapií, jejíž součástí jsou kortikoidy, pod vlivem dalšího hormonu (kortikoidu), který kostní integritu zhoršuje.

Proto u mužů léčených deprivační terapií nebo chemoterapií by se měl podle Evropských směrnic<sup>20</sup> sledovat stav skeletu kostní duální absorpciometrií (DEXA) a zavést režim bez alkoholu a kouření a s pravidelným cvičením. Vhodné podmínky pro udržení kostního obratu by měly být zajištěny podáváním vitaminu D a kalcia v doporučených dávkách (500–1000 mg kalcia a 200–500 IU vitaminu D na den), které se však někdy zdají nedostatečující. U mužů s předchozími traumatickými frakturami vždy, u ostatních tehdy, je-li kostní denzita pod –2,0 SD. Pravidelná kontrola má být směrována nejen na kostní ukazatele, ale také na diabetes, kardiovaskulární riziko a kontrolu hmotnosti. Zkušenosť pak upozorňuje na skutečnost, že ve 12 klinických studiích s muži na androgen-deprivační terapii byla běžná denní dávka 0,5–1,0 g kalcia a 200–500 IU/d vitaminu D pro udržení kostní denzity nedostatečná<sup>21</sup>.

Na místě jsou i další medikace na zajištění kostní denzity, jako bisfosfonáty nebo denosumab.

## Benigní hyperplasie prostaty (BHP)

U mužů nad 50 let byly u jedinců s potížemi dolních cest močových nižší hladiny vitaminu D než u mužů bez těchto potíží<sup>22</sup>. Pečlivá studie<sup>23</sup> potvrdila řadu dřívějších poznatků o inverzní korelace objemu prostaty a hladinami 25[OH]D.

Vyšší příjem vitaminu D dietou a suplementací u mužů byl asociovaný s nižším rizikem benigní hyperplasii prostaty. Zvýšení celkového příjmu vitaminu D ze 150 IU/den na 600 IU/den snižovalo riziko BHP o 18 %. U mužů s BHP (s objemem prostaty nad 40 ml) příjem vitaminu D (ve formě nekalcemizujícího analogu vitaminu D – elocalcitolu) po dobu 10 měsíců vykazoval slibné výsledky v signifikantním snížení objemu žlázy o 2,9 %. Při tom nedošlo ke změně hladin kalcia, PSA a ukazatelů průtoku moče, přestože byly použity vysoké dávky vitaminu D, 6000 IU/d.

Experimentální a preklinické zkušenosti ukazují, že kalcitriol a některá nekalcemizující analoga vitaminu D mají příznivý vliv na BHP a snížení buněčné proliferace v prostatě<sup>24</sup>. Mechanismus působení kalcitriolu na prostatu probíhá především přes inhibici signalizační cesty pro apoptózu RhoA/ROOCK a sekundárním mechanismem snižujícím expresi cyklooxygenázy a produkci prostaglandinu PGE<sub>2</sub> ve stromatu prostaty. Preklinické studie opakovány ukazovaly, že vitamin D, resp. jeho nekalcemizující analogu, nejenže snižuje proliferaci buněk prostaty, ale činí také, že jsou současně přítomny látky známé jako faktory podporující růst molekul: isoleukin IL-8, mitogen Des(1-3)IGF1, testosterone nebo dihydrotestosterone. V žádné z preklinických studií nebyly pozorovány nežádoucí účinky, které by bylo možno připisovat vitaminu D, a to ani při vyšším dávkování<sup>7</sup>. I když je známa asociace prevalence BHP a nedostatečného zásobení vitamínem D, nejsme si zatím jisti, zda tato nedostatečnost hraje významnou roli pro rozvoj BHP. Na druhé straně suplementace vitamínem D s cílem zlepšit zdravotní stav prostaty nepřináší žádné riziko, pokud jsou dodržovány směrnice pro suplementaci vitamínem D<sup>25</sup>. Většina studií se pak shoduje v tom, že protektivní vlastnosti vitamínu D se mohou uplatnit jen tehdy, když minimální hladina 25[OH]D v séru překračuje 30 ng/ml v průběhu celého roku<sup>26</sup>.

Zajímavé je zjištění<sup>27</sup>, že vitamin D koreloval pozitivně s celkovým testosteronem a negativně s objemem prostaty, ale tyto korelace neplatily u mužů s metabolickým syndromem.

## Závěr

Dřívější naděje, že suplementace vitamínem D sníží riziko proliferativních onemocnění prostaty, jsou současnými poznatkery korigovány. Zásobení vitamínem D nemá výraznější vliv na snížení rizika karcinomu prostaty, spíše je naopak mírně zhoršuje. Suplementace vitamínem D spolu s dodáním kalcia je však důležitou součástí prevence nežádoucích kostních účinků androgen-deprivační terapie karcinomu prostaty. U benigní hyperplasie má však vitamin D mírně příznivou roli.

*Poznámka:* Autoři nejsou v žádném konfliktu zájmů.

*Poděkování:* Práce vznikla za podpory MZ ČR – projektu koncepčního rozvoje výzkumných organizací (Endokrino-logickej ústav 00023761).

## Literatura

1. Ginde AA, Liu MC, Camargo CA Jr. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Arch Intern Med.* 2009; 169(6): 626-632.
2. Kalvachová B: Vitamin D – nové poznatky a endokrinní mikrosystémy kalciulu. *Osteol. Bull.* 2007; 12(2): 62-67.
3. Muszkat P, Camargo MB, Griz LH, Lazaretti-Castro M. Evidence-based non-skeletal actions of vitamin D. *Arg Bras Endocrinol Metabol.* 2010;54(2):110-7.
4. Slíva J. Vitamin D významný nejenom v metabolismu kalcia. *Remedia* 2013; 23(4): 278-281.
5. Bayer M. Vitamin D v pediatrické praxi. *Postgrad. Med.* 2010; 12(příloha 2): 39-43.
6. Wilczek H, Vachalovský V. Význam vitamINU D u karcinomu prostaty. *Čas Lek Čes* 1996;135(22):716-8.
7. Woo TC, Choo R, Jamieson M.: Potential role of vitamin D (cholecalciferol) in patients with PSA relapse after definitive therapy. *Nutr Cancer* 2005;51(1):32-36.
8. Szendroi A, Speer G, Tabak A, Kosa JP, Nyirady P, et al. The role of vitamin D, estrogen, calcium sensing receptor genotypes and serum calcium in the pathogenesis of prostate cancer. *Can J Urol.* 2011;18(3):5710-6.
9. Der T, Bailey BA, Youssef D, Manning T, Grant WB, Peiris AN. Vitamin D and prostate cancer survival in veterans. *Mil Med.* 2014;179(1):81-4.
10. Yaturu S, Zdunek S, Youngberg B. Vitamin d levels in subjects with prostate cancer compared to age-matched controls. *Prostate Cancer.* 2012;2012:524206.
11. Bikle DD. Vitamin D and cancer: the promise not yet fulfilled. *Endocrine.* 2014; 46(1):29-38.
12. Ahn J, Peters U, Albanes D, Purdue MP, Abnet CC, et al. Serum vitamin D concentration and prostate cancer risk: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100(11):796-804.
13. Gao J, Wei W, Wang G, Zhou H, Fu Y, Liu N. Circulating vitamin D concentration and risk of prostate cancer: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ther Clin Risk Manag.* 2018; 14: 95-104.
14. Cheney CP, Thorand B, Huth C, Berger K, Peters A, Seifert-Klauss V, Kiechle M, Strauch K, Quante AS. The Association between Serum 25-Hydroxyvitamin D and Cancer Risk: Results from the Prospective KORA F4 Study. *Oncol Res Treat.* 2018;41(3):117-121.
15. Mondul AM, Weinstein SJ, Layne TM, Albanes D. Vitamin D and cancer risk and mortality: State of the science, gaps, and challenges. *Epidemiol Rev.* 2017 Jan 1;39(1):28-48
16. Rai V, Abdo J, Agrawal S, Agrawal DK. Vitamin D Receptor Polymorphism and Cancer: An Update. *Anticancer Res.* 2017;37(8):3991-4003.
17. Kang S, Zhao Y, Wang L, Liu J, Chen X, Liu X, Shi Z, Gao W, Cao F. Vitamin D receptor Taq I polymorphism and the risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017; 9(6): 7136-7147.
18. Mondul AM, Weinstein SJ, Albanes D. Vitamins, metabolomics, and prostate cancer. *World J Urol.* 2017b; 35(6): 883-893.
19. Handforth C, D'Oronzo S, Coleman R, Brown J. Cancer Treatment and Bone Health. *Calcif Tissue Int.* 2018;102(2): 251-264.
20. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Cornford P, De Santis M, Henry A, Joniau S, Lam T, Mason MD, Matveev V, van der Poel H, van der Kwast TH, Rouvière O, Wiegel T (2016) EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2017; 71(4): 618-629.
21. Datta M, Schwartz GG. Calcium and vitamin D supplementation during androgen deprivation therapy for prostate cancer: a critical review. *Oncologist.* 2012;17(9):1171-1179.
22. Elshazly MA, Sultan MF, Aboutaleb HA, Salem SM, Aziz MS, Abd Elbaky TM, Elsherif EA, Gawish MM, Alajrawi FT, Elgadi FAA, Thaher AH, Shebl MA, Allam AM, Kehinde E. Vitamin D deficiency and lower urinary tract symptoms in males above 50 years of age. *Urol Ann.* 2017; 9(2): 170-173.
23. Murphy AB, Nyame YA, Batai K, Kalu R, Khan A, Gogana P, Dixon M, Macias V, Kajdacsy-Balla A, Hollowell CM, Catalona WJ, Kittles R. Does prostate volume correlate with vitamin D deficiency among men undergoing prostate biopsy? *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017; 20(1): 55-60.
24. Espinosa G, Esposito R, Kazzaqi. Vitamin D and benign prostatic hyperplasia – a review. *Canad J Urol.* 2013; 20(4): 6820-6825.
25. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 20; 175: 125-135.
26. Wimalawansa SJ. Non-musculoskeletal benefits of vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018;175: 60-81
27. Park SG, Yeo JK, Cho DY, Park MG. Impact of metabolic status on the association of serum vitamin D with hypogonadism and lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia. *Aging Male.* 2018; 21(1): 55-59.

Odborně – informační web o vitaminu D  
**www.vitamin-d-info.cz**